

Thesis

MUNICH

1967

DER EINFLUSS DES ANABOLEN STEROIDS  
 $\Delta^1$ -17  $\alpha$ -METHYLTESTOSTERON  
("DIANABOL")  
AUF DEN KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL

Ingrid Händel

LANE MEDICAL LIBRARY (D)  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR  
PALO ALTO, CALIFORNIA



Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München  
Direktor: Prof.Dr. W.Seitz

DER EINFLUSS DES ANABOLEN STEROIDS  
 $\Delta^1$ -17 $\alpha$  -METHYLTESTOSTERON  
("DIANABOL")  
AUF DEN KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfasst und  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Ingrid H ä n d e l  
aus München

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| Referent:    | Priv.-Doz.Dr.H.MEHNERT |
| Korreferent: | Prof.Dr.W.SEITZ        |
| Dekan:       | Prof.Dr.M.KIESE        |

Tag der mündlichen Prüfung: 7.7.1967

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                             | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Einleitung                                                               | 1     |
| II. Patientengut und Methodik                                               | 2     |
| III. Ergebnisse                                                             | 4     |
| 1. Ergebnisse sämtlicher Patienten                                          | 4     |
| 2. Ergebnisse sämtlicher Patienten mit<br>unveränderter Medikamentendosis   | 6     |
| 3. Ergebnisse der mit Diät allein<br>behandelten Patienten                  | 6     |
| 4. Ergebnisse der von Diät auf Tabletten<br>umgestellten Patienten          | 7     |
| 5. Ergebnisse der mit unveränderter<br>Tablettendosis behandelten Patienten | 8     |
| 6. Ergebnisse der mit veränderter Tabletten-<br>dosis behandelten Patienten | 8     |
| 7. Ergebnisse der mit unveränderter<br>Insulindosis behandelten Patienten   | 9     |
| 8. Ergebnisse der mit veränderter Insulin-<br>dosis behandelten Patienten   | 10    |
| 9. Ergebnisse der mit Insulin und Tabletten<br>behandelten Patienten        | 11    |
| IV. Diskussion                                                              | 12    |
| 1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums                                 | 12    |
| 2. Besprechung der eigenen Ergebnisse                                       | 22    |
| V. Zusammenfassung                                                          | 30    |
| Literaturverzeichnis                                                        | 32    |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## I. Einleitung

Der Einfluss anaboler Steroide auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel ist wiederholt Gegenstand klinischer und experimenteller Untersuchungen gewesen.

Untersuchungen dieser Art waren deswegen von besonderem Interesse, weil der anabole Effekt der vom Testosteron abgeleiteten Substanzen womöglich in katabolen Stoffwechselsituationen und somit auch beim Diabetes mellitus von Nutzen sein könnte.

Bei kritischer Sichtung des Schrifttums ergab sich, dass die Ergebnisse, die sich bisher mit diesen Problemen befassten, völlig unterschiedlich waren. Diese Differenzen gingen sogar soweit, dass in einer Publikation sowohl signifikante Erniedrigung der Nüchternblutzuckerwerte untersuchter Personen als auch eine Verschlechterung der Glucosetoleranz beschrieben wurden.

Aufgabe dieser Arbeit soll sein, an einer grösseren Patientenzahl die Auswirkungen von  $\Delta^4$ -17 $\alpha$ -Methyltestosteron (Dianabol) auf den Stoffwechsel von Diabetikern zu prüfen. Der Prüfung des Stoffwechsels zuckerkranker Patienten wurde deswegen der Vorzug gegeben, weil Änderungen der Blut- und Harnzuckerwerte bei solchen Personen besser zu erfassen sind als bei Gesunden, die über eine genügende körpereigene Insulinreserve verfügen.

Ausserdem konnte damit zugleich zu der Frage Stellung genommen werden, ob die in letzter Zeit häufig durchgeführte Behandlung der diabetischen Retinopathie mit Anabolika zur gleichzeitigen Verbesserung der Stoffwechsellage führt, wie von manchen Autoren vermutet wird.

## II. Patientengut und Methodik

Das anabole Steroid  $\Delta^4$ -17 $\alpha$ -Methyltestosteron erhielten 87 zuckerkrankte Patienten aus der Diabetikerambulanz der Medizinischen Poliklinik München in einer Dosierung von 10 mg täglich zusätzlich zu ihrer Diabetes-Behandlung mit Diät, oralen Antidiabetica und Insulin.

Das Alter der Patienten lag zwischen 21 und 83 Jahren und verteilt sich folgendermassen auf die einzelnen Altersgruppen:

| Jahre   | Männer | Frauen |
|---------|--------|--------|
| 20-30   | 1      | 2      |
| 30-40   | 1      | 4      |
| 40-50   | 2      | 5      |
| 50-60   | 5      | 8      |
| 60-70   | 13     | 22     |
| 70-80   | 12     | 11     |
| über 80 | --     | 1      |

Die Prüfungszeit des Medikamentes dauerte 5-6 Monate und wurde bei einigen Patienten auf 8-9 Monate erhöht. 27 Patienten nahmen jedoch das Anabolikum nur einige Tage bis wenige Wochen.

In einem Abstand von drei Wochen bis drei Monaten - je nach Schwere des Diabetes - wurde bei den Patienten die Höhe des Blutzuckers, die Harnzuckerausscheidung und das Vorhandensein von Acetonkörpern im Harn untersucht.

Der Blutzucker wurde nach Hagedorn-Jensen bestimmt und in mg% angegeben. Die Untersuchung wurde mit Kapillarblut vorgenommen, welches nach dem ersten Frühstück ent-

nommen wurde. Wenn der 24-Stunden-Urin vom Vortag Glucose enthielt, wurde die Blutzucker-Bestimmung nach dem zweiten Frühstück wiederholt.

Für die Bestimmung der Harnzuckerausscheidung in 24 Stunden wurde eine Probe des Sammelharns polarimetrisch auf den prozentualen Zuckergehalt untersucht; daraus wurde der Glucosegehalt in Gramm im 24-Stunden-Harn berechnet.

Acetonkörper wurden mit Acetest-Tabletten nachgewiesen und als stark positiv = ++, positiv = + und schwach positiv = (+) angegeben.

Gemäss den Martinischen Forderungen für die Arzneimittel-Prüfung wurden der Prüfperiode eine möglichst lange Vorperiode und Nachperiode gegenübergestellt.

### III. Ergebnisse

Von den 87 Patienten, die das Anabolikum ursprünglich erhalten haben, können für die Auswertung die Untersuchungsergebnisse von nur 64 Patienten herangezogen werden, da die übrigen 23 die Tabletten teils gar nicht, teils nicht mit der erforderlichen Sicherheit eingenommen haben.

Für die Blut- und Harnzuckerwerte wurde als Ergebnis der arithmetische Mittelwert aus den jeweiligen Untersuchungen angesehen. Für die Berechnung der prozentualen Häufigkeit der Acetonurie wurde ++ als 2mal, + als 1mal und (+) als 1/2mal gewertet. Bezüglich Nebenerscheinungen sei auf die Diskussion verwiesen.

#### 1. Ergebnisse sämtlicher Patienten (= 64 Patienten)

|                      | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|----------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
| Vorperiode           | 177                    | 16                   | 10,4%                      |
| = 173 Untersuchungen |                        | 45mal negativ = 26%  | 12mal (+)                  |
|                      |                        | 37mal < log = 21,5%  | 1omal +                    |
|                      |                        | 91mal > log = 52,5%  | 1mal ++                    |

Die Medikamentendosis wurde in dieser Zeit 17mal erhöht um insgesamt 44 E Insulin und 13 Tabletten und 7mal verringert um insgesamt 26 E Insulin und eine Tablette.

|                      | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g)  | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|----------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Prüfperiode          | 185                    | 17                    | 8,4%                       |
| = 226 Untersuchungen |                        | 62mal negativ = 27,5% | 1omal (+)                  |
|                      |                        | 54mal < log = 24%     | 1omal +                    |
|                      |                        | 11omal > log = 48,5%  | 2mal ++                    |

Die Medikamente wurden in dieser Zeit 36mal erhöht um insgesamt 101 E Insulin und 22 Tabletten pro die und 13mal verringert um insgesamt 46 E Insulin und 8 Tabletten pro die.

|                      | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|----------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
| Nachperiode          | 178                    | 16                   | 6                          |
| = 165 Untersuchungen |                        | 62mal frei = 37,5%   | 7mal (+)                   |
|                      |                        | 35mal < log = 21,5%  | 5mal +                     |
|                      |                        | 68mal > log = 41%    | 1mal ++                    |

Die Medikamentendosis wurde in dieser Zeit 16mal erhöht um insgesamt 58 E Insulin und 16 Tabletten pro die und 2omal verringert um insgesamt 65 E Insulin und 10 Tabletten pro die.

2. Ergebnisse sämtlicher Patienten mit unveränderter  
Medikamentendosis (= 18 Patienten)

|                                         | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|-----------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
| Vorperiode<br>= 36 Unter-<br>suchungen  | 155                    | 9                    | 3mal (+)                   |
| Prüfperiode<br>= 44 Unter-<br>suchungen | 168                    | 16                   | 3mal (+)                   |
| Nachperiode<br>= 33 Unter-<br>suchungen | 180                    | 14                   | immer negativ              |

3. Ergebnisse der mit Diät allein behandelten Patienten  
(= 6 Patienten)

|                                         | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|-----------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
| Vorperiode<br>= 10 Unter-<br>suchungen  | 131                    | 2,5                  | negativ                    |
| Prüfperiode<br>= 16 Unter-<br>suchungen | 161                    | 2,5                  | negativ                    |
| Nachperiode<br>= 10 Unter-<br>suchungen | 180                    | 3                    | negativ                    |

4. Ergebnisse der von Diät auf Tabletten umgestellten Patienten (= 5 Patienten)

| Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|------------------------|----------------------|----------------------------|
|------------------------|----------------------|----------------------------|

---

|                                        |     |    |         |
|----------------------------------------|-----|----|---------|
| Vorperiode<br>= 15 Unter-<br>suchungen | 151 | 12 | negativ |
|----------------------------------------|-----|----|---------|

Während dieser Phase wurde noch keine Umstellung auf Tabletten vorgenommen.

| Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|------------------------|----------------------|----------------------------|
|------------------------|----------------------|----------------------------|

---

|                                         |     |   |         |
|-----------------------------------------|-----|---|---------|
| Prüfperiode<br>= 21 Unter-<br>suchungen | 153 | 9 | negativ |
|-----------------------------------------|-----|---|---------|

In dieser Zeit wurde auf 4mal Tabletten verordnet, einmal die Dosis verringert.

| Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|------------------------|----------------------|----------------------------|
|------------------------|----------------------|----------------------------|

---

|                                         |     |   |         |
|-----------------------------------------|-----|---|---------|
| Nachperiode<br>= 15 Unter-<br>suchungen | 134 | 9 | negativ |
|-----------------------------------------|-----|---|---------|

In dieser Zeit wurde die Tablettendosis 2mal erhöht, einmal verringert.

5. Ergebnisse der mit unveränderter Tablettendosis  
behandelten Patienten (= 4 Patienten)

|                                         | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|-----------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
| Vorperiode<br>= 8 Unter-<br>suchungen   | 133                    | 2,5                  | negativ                    |
| Prüfperiode<br>= 12 Unter-<br>suchungen | 135                    | 3                    | negativ                    |
| Nachperiode<br>= 8 Unter-<br>suchungen  | 148                    | 3,5                  | negativ                    |

6. Ergebnisse der mit veränderter Tablettendosis  
behandelten Patienten (= 16 Patienten)

|                                        | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|----------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
| Vorperiode<br>= 37 Unter-<br>suchungen | 199                    | 8                    | 1mal +<br>2mal (+)         |

In dieser Zeit wurde die Dosis 5mal erhöht, einmal ver-  
ringert.

|  | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|--|------------------------|----------------------|----------------------------|
|--|------------------------|----------------------|----------------------------|

|                          |     |    |                   |
|--------------------------|-----|----|-------------------|
| Prüfperiode              | 203 | 12 | 3mal (+)          |
| = 59 Unter-<br>suchungen |     |    | 4mal +<br>2mal ++ |

In dieser Zeit wurde die Dosis 11mal erhöht, 4mal ver-  
ringert.

|  | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|--|------------------------|----------------------|----------------------------|
|--|------------------------|----------------------|----------------------------|

|                          |     |   |        |
|--------------------------|-----|---|--------|
| Nachperiode              | 198 | 8 | 1mal + |
| = 37 Unter-<br>suchungen |     |   |        |

In dieser Zeit wurde die Dosis 3mal erhöht, 5mal ver-  
ringert.

#### 7. Ergebnisse der mit unveränderter Insulindosis behandelten Patienten (= 8 Patienten)

|  | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|--|------------------------|----------------------|----------------------------|
|--|------------------------|----------------------|----------------------------|

|                          |     |    |          |
|--------------------------|-----|----|----------|
| Vorperiode               | 185 | 17 | 3mal (+) |
| = 18 Unter-<br>suchungen |     |    |          |

|                          |     |    |          |
|--------------------------|-----|----|----------|
| Prüfperiode              | 190 | 36 | 3mal (+) |
| = 21 Unter-<br>suchungen |     |    |          |

|                          |     |    |         |
|--------------------------|-----|----|---------|
| Nachperiode              | 201 | 33 | negativ |
| = 15 Unter-<br>suchungen |     |    |         |

8. Ergebnisse der mit veränderter Insulindosis  
behandelten Patienten (= 13 Patienten)

|                          | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|--------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
| Vorperiode               | 171                    | 17                   | 2mal (+)                   |
| = 40 Unter-<br>suchungen |                        |                      | 5mal +<br>1mal ++          |

In dieser Zeit wurde die Insulindosis 5mal um insgesamt  
24 E erhöht und 4mal um insgesamt 20 E verringert.

|                          | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|--------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
| Prüfperiode              | 185                    | 21                   | 2mal (+)                   |
| = 47 Unter-<br>suchungen |                        |                      | 2mal +                     |

In dieser Zeit wurde die Insulindosis 7mal um insgesamt  
38 E erhöht und 3mal um insgesamt 14 E verringert.

|                          | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|--------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
| Nachperiode              | 157                    | 13                   | 1mal (+)                   |
| = 35 Unter-<br>suchungen |                        |                      | 1mal +<br>1mal ++          |

In dieser Zeit wurde die Insulindosis 3mal um insgesamt  
26 E erhöht und 7mal um insgesamt 46 E verringert.

9. Ergebnisse der mit Insulin und Tabletten behandelten Patienten (Bei sämtlichen 12 Patienten dieser Gruppe wurde die Dosis verändert)

|                          | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|--------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
| Vorperiode               | 190                    | 38                   | 5mal (+)                   |
| = 45 Unter-<br>suchungen |                        |                      | 4mal +                     |

In dieser Zeit wurde die Medikamentendosis 7mal um insgesamt 30 E Insulin und 3 Tabletten erhöht und 2mal um insgesamt 6 E Insulin verringert.

|                          | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|--------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
| Prüfperiode              | 191                    | 29                   | 5mal (+)                   |
| = 50 Unter-<br>suchungen |                        |                      | 4mal +                     |

In dieser Zeit wurde die Medikamentendosis 14mal um insgesamt 63 E Insulin und 5 Tabletten erhöht und 5mal um insgesamt 32 E Insulin verringert.

|                          | Blutzucker<br>(in mg%) | Harnzucker<br>(in g) | Acetonurie<br>(Häufigkeit) |
|--------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
| Nachperiode              | 195                    | 33                   | 6mal (+)                   |
| = 45 Unter-<br>suchungen |                        |                      | 3mal +                     |

In dieser Zeit wurde die Medikamentendosis 8mal um insgesamt 32 E Insulin und 8 Tabletten erhöht und 7mal um insgesamt 19 E Insulin und 3 Tabletten verringert.

#### IV. Diskussion

##### 1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums

Tierexperimentelle Untersuchungen von Kochakian und Murlin (1) zeigten zum ersten Mal, dass androgene Substanzen einen eiweissanabolen Effekt haben: das männliche Sexualhormon bewirkt bei kastrierten Hunden eine Senkung des Rest-N-Gehalts im Blut und eine Minderung der Stickstoffausscheidung im Harn. Andererseits wurde von Falkenhausen, Chaikoff und Forker (2) durch Insulin-Injektion in den diabetischen Organismus ein ähnlicher Effekt festgestellt, was zu dem Rückschluss führt, dass Insulin und Testosteron unter gewissen Umständen eine ähnliche eiweissanabole Wirkungsweise haben müssen. Theoretisch einleuchtend ist die nächstfolgende Überlegung, dass Testosteron und seine Derivate - die synthetischen Anabolika - einen gewissen Einfluss auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel haben müssen, der sich klinisch am Blutzuckerspiegel manifestiert. Tatsächlich konnten Kochakian und Costa (3) eine deutliche Herabsetzung der Hyperglykämie und Glucosurie bei teilpankreatektomierten, teilweise mit Insulin behandelten, kastrierten Hunden feststellen, wenn diese hohe Dosen von Testosteronpropionat erhielten. Auch bei total pankreatektomierten Hunden (4, 5) und bei alloxandiabetischen Ratten (6) konnte eine blut- und harnzuckersenkende Wirkung festgestellt werden. War jedoch der Nüchternblutzucker nicht erhöht, so konnte sowohl bei normalen wie auch bei pankreatomierten Hunden keine Senkung des Blutzuckers unterhalb des Normalbereiches festgestellt werden (7). Ebenso wird von einer Verminderung der Ketonämie und Ketonurie bei pankreatektomierten Hunden unter Verab-

reichung von Testosteronpropionat berichtet (4). Durabolin-Vorbehandlung hemmte die Ketonämie und Ketonurie und die dadurch bedingte Mortalität bei alloxandiabetischen Ratten, wogegen das Durabolin einen bereits erhöhten Ketonkörperspiegel nicht mehr senken konnte (8, 9).

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen Angaben, dass bei 95% der pankreatektomierten männlichen Ratten der Diabetes einen schwereren Verlauf nahm als bei weiblichen (10, 11). Dieser Unterschied konnte durch Kastration behoben werden und soll dadurch bedingt sein, dass die Androgene eine Atrophie der Langerhansschen Inseln bewirken (12). Der gleiche Effekt von Testosteron und Methyltestosteron in hohen Dosen konnte bei männlichen (13) und weiblichen Ratten (14) und bei weiblichen Frettchen gezeigt werden (15). Bei Kaninchen wurde unter Testosteronpropionat-Einwirkung ein erhöhter Nüchternblutzucker festgestellt (16).

Landon und Mitarbeiter (17) führen diese einander widersprechenden Ergebnisse auf Species-Unterschiede zurück. Jedoch sind auch beim Menschen - also innerhalb der gleichen Species - diesbezügliche Untersuchungsergebnisse nicht immer übereinstimmend.

Mehrere Autoren (18-20) berichten davon, dass durch Testosteron und seine Derivate ein pathologisch erhöhter Nüchternblutzucker gesenkt werde, nicht jedoch ein normaler Nüchternblutzucker. Bei bestimmten Diabetikern bewirkten Androgene eine Senkung des Nüchternblutzuckers wie auch eine Reduktion der erforderlichen Insulindosis (21-23) durch ihre dem Insulin gegenüber zwar verzögerte, jedoch länger anhaltende Wirkungsweise (18). Dieser Effekt soll sich aber nur beim Altersdiabetes, nicht beim Jugenddiabetes zeigen (24). Weissel berichtet von drei erfolgreichen Behandlungen eines komplizierten Diabetes

mellitus mit 19-Norandrostenolon-17-Phenylpropionat (=Durabolin), denen er jedoch vier Versager gegenüberstellen muss (25). Dardenne (26) beobachtete bei der Hälfte der Patienten, die wegen ihrer schweren diabetischen Retinopathie mit Durabolin behandelt wurden, während dieser Zeit eine Senkung des Blutzuckerspiegels. Paradoxerweise war jedoch bei einigen dieser Patienten in den ersten Tagen die Harnzuckerausscheidung erhöht. Miting hat die Erfahrung gemacht, dass Testosteron in hohen Dosen häufig die Glucosetoleranz des Diabetikers bessert (27). Schwarting, der im allgemeinen keinen eindeutigen Effekt der Anabolika-Therapie auf den Diabetes sah, berichtet dennoch von einem Fall eines jugendlichen dekompenzierten und acetonämischen Diabetikers, bei dem es zu einer abrupten Einregulierung kam, wobei die Insulindosis reduziert werden konnte (28). Landon und Mitarbeiter (17) beobachteten unter Dianabol-Medikation eine Senkung des Nüchternblutzuckers bei gesunden Versuchspersonen sowie bei der überwiegenden Anzahl von Patienten. Jedoch waren unter letzteren auch einige Versager.

Um die Wirkungsweise der Anabolika auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel - insbesondere beim Diabetiker - zu ergründen, wurden zahlreiche Untersuchungen und Experimente am stoffwechselgesunden und -kranken Menschen und Tieren vorgenommen.

Es zeigt sich, dass Testosteron und die von ihm abgeleiteten Steroide in der Lage sind, den hyperglykämischen Effekt des Glucagons beim Menschen bereits nach wenigen Tagen zu mindern und nach einigen Wochen teilweise - bei Verwendung von Nilevar (17-Äthyl-19-nortestosteron) und Dianabol ganz - zu unterdrücken. Kurze Zeit nach Absetzen des Anabolikums stellte sich der Glucagoneffekt wieder ein (29, 30, 31). Die Stoffwechsellaage von drei

Diabetikern war durch Nilevar nicht eindeutig verändert (29). Auch bei normalen und hypophysektomierten Ratten wurde der Effekt des Glucagon durch Nilevar gehemmt (32).

Dagegen war es nicht möglich, unter Dianabol-Therapie einen Blutzuckeranstieg zu unterdrücken oder zu mindern, der durch Adrenalin (subcutan injiziert) bedingt war, und zwar zu Zeiten, als bei den betreffenden Personen die Glucagonhemmung bereits ausgeprägt war (31). Dieses unterschiedliche Verhalten auf Adrenalin und Glucagon wird dadurch ergänzt, dass der anorganische Phosphor des Plasmas nach Adrenalin in der erwarteten Weise abfällt, während er nach Glucagon, wenn dessen Wirkung gehemmt war, nur minimal absank.

Untersucht wurde auch der Einfluss von Dianabol auf die Insulinempfindlichkeit (31). Den Probanden wurde Insulin intravenös injiziert. Dabei ergab sich, dass der niedrigste Wert, auf den der Blutzucker absank, mit und ohne Dianabol etwa in gleicher Höhe lag. Da jedoch unter Dianaboleinwirkung der Nüchternblutzucker schon erniedrigt war, zeigte sich ein prozentual geringerer Blutzuckerabfall, d.h. eine verminderte Insulinempfindlichkeit. Ausserdem stellte sich unter Dianabol der Ausgangswert des Blutzuckers etwas schneller wieder ein.

Weitere Untersuchungen (33) bringen eine Gegenüberstellung des Tolbutamidtests vor und während Anabolika-Therapie. Es wurden Blutzucker- und Plasma-Insulin-Spiegel gemessen. Nandrolon (= Durabolin) und Primobolan (= Methenolon  $\Delta^1$ -1-Methylandrostenolon-17 $\beta$ -Acetat) bewirkten keine signifikante Änderung der gemessenen Werte, was jedoch nach Ansicht der Autoren wegen der geringen Anzahl der Probanden auch ein Zufallsergebnis sein kann.

Andere Verhältnisse ergaben sich jedoch für das Dianabol: gegenüber der auch hier wieder beobachteten

Verringerung des Nüchternblutzuckers war die Erhöhung des Plasma-Insulin-Spiegels nicht signifikant. Die Form der Blutzuckerkurve nach Tolbutamid änderte sich durch Dianabol nicht; auch war die Rückkehr zum Ausgangswert nicht verzögert. Der Plasma-Insulin-Spiegel war beim Tolbutamidtest unter Dianaboleinwirkung jedoch beträchtlich erhöht und fiel langsamer ab. Dieser Effekt wurde schon zwei Wochen nach Beginn der Dianabol-Therapie beobachtet und blieb auch nach mehr als einem Jahr noch erhalten. Am ausgeprägtesten war er in einem Fall von Altersdiabetes.

Nach den bisher angeführten Ergebnissen überrascht es sehr, dass Landon und Mitarbeiter (17) unter Dianabol eine Verschlechterung der Glucosetoleranz beobachteten: nach oraler Glucosebelastung stieg der zunächst niedrigere Nüchternblutzucker zu höheren Werten an und fiel langsamer wieder ab als ohne Dianabol. Ebenso stieg auch nach intravenöser Glucosegabe der Blutzucker zu höheren Konzentrationen an und fiel langsamer wieder ab. Verschlechterte orale und intravenöse Glucosetoleranz durch Methyltestosteron wurde auch am Kaninchen (34) und am menschlichen Hypogonaden (35) beschrieben, ebenso durch Testosteron am gesunden Menschen (20). Mit 4-Chlortestosteron konnte Glorioso jedoch eine gegensätzliche Wirkung feststellen: bei der Glucosebelastung nach Himsworth zeigten sich deutlich herabgesetzte Blutzuckerwerte (36). Es ist aber auch möglich, dass die einander widersprechenden Ergebnisse einer verschiedenen Wirkungsweise der jeweiligen Anabolika entsprechen.

Untersuchungen von Landon und Mitarbeitern (17) zeigten, dass der Nüchternblutpyruvat-Spiegel durch Dianabol nicht signifikant verändert wurde; eine Änderung der Pyruvatwerte nach oraler und peroraler Glucosebelastung wurde nicht beobachtet.

Diese teilweise sehr unterschiedlichen Ergebnisse können den Einfluss anaboler Substanzen auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel zwar nicht ausreichend erklären; es lassen sich jedoch einzelne Erkenntnisse daraus ziehen, besonders was die Wirkungsweise des Dianabol betrifft, das als die Prüfsubstanz der vorliegenden Arbeit hier im Vordergrund des Interesses steht.

Den Glucagoneffekt hemmen in erster Linie die Anabolika, welche über eine 17- $\alpha$ -Alkylgruppe verfügen. Diese Alkylgruppe ermöglicht einerseits die orale Wirksamkeit (37), beeinflusst aber andererseits einige Leberfunktionen (38). Da jedoch auch Substanzen ohne die 17- $\alpha$ -alkylgruppe den Glucagoneffekt mindern (30), ist es nicht möglich, die Glucagonhemmung nur auf die veränderten Leberfunktionen zurückzuführen (31).

In zwei an sich konträren Stoffwechselsituationen versagt das Glucagon: 1. bei Glykogenspeicherkrankheiten, wenn die Leber zwar Glykogen im Überfluss aufweist, aber ein spezifisches Enzym zur Glykogenolyse fehlt, 2. bei Glykogenmangel z.B. im ausgehungerten Organismus, bei schwerer Leberschädigung und in der diabetischen Acidose (29). Da Glucagon die Gluconeogenese fördert und eiweisskatabol wirkt (39), ist es gut vorstellbar, dass eiweissanabole Substanzen die Gluconeogenese hemmen und so schrittweise zu einer Verarmung an Leberglykogen führen. Dafür spricht auch, dass die völlige Glucagonhemmung erst nach einer gewissen Zeitspanne der Anabolika-Medikation auftritt. Gegen diese Betrachtungsweise spricht jedoch, dass nach Absetzen des Anabolikums die Glucagonwirkung so bald wieder einsetzt (29-31). Auch das Verhalten des Adrenalin spricht dafür, dass der Körper noch über angemessene Mengen von Glykogen verfügen muss. Allerdings fördert das Adrenalin den Glykogenabbau nicht nur in der Leber, sondern auch in der Muskulatur,

was vom Glucagon bisher noch nicht gesichert ist (40). Es wäre demnach denkbar, dass der hyperglykämische Effekt des Adrenalins zu Zeiten der Glucagonhemmung durch Glucosefreisetzung aus dem Muskelglykogen zustande kommt. Möglich wäre auch die Vorstellung, dass der Blutzuckeranstieg nach Glucagon deshalb nicht in Erscheinung tritt, weil die freigesetzte Glucose unter dem Einfluss des Anabolikums in der Peripherie in erhöhtem Masse verbraucht wird, womit gleichzeitig der erniedrigte Nüchternblutzucker erklärt wäre (31). Die Ergebnisse der Glucosetoleranztests schliessen aber diese Deutung aus. Die verschlechterte Glucosetoleranz bedeutet, dass einerseits die Verschiebung der Glucose in die Depots, d.h. der Einbau in Glykogen, nicht erleichtert, sondern erschwert ist, dass andererseits die Glucose auch in der Peripherie nicht vermehrt verbraucht wird. Diese letztere Behauptung wird zusätzlich bestätigt durch die Ergebnisse der Pyruvatbestimmungen (17), die für eine normale periphere Glucose-Utilisation sprechen. Auf Grund dieser Ergebnisse und Überlegungen nehmen Landon und Mitarbeiter (17) einen Leber-Enzym-Block an, über dessen genaue Wirkungsweise sich jedoch auch die Autoren keine exakte Vorstellung machen können. Auch für die etwas geringere Insulinempfindlichkeit können die Autoren keine hinreichende Erklärung geben.

Eine indirekte Beeinflussung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels über die Nebenniere kann mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden, da das Dianabol seine besprochenen Wirkungen auch im Falle eines Morbus Addison, d.h. bei Ausfall der Nebenniere entwickelte (31).

Dass Dianabol unter bestimmten Umständen einen erhöhten Plasma-Insulin-Spiegel bewirken kann, zeigt der Tolbutamid-Test (33). Dies ist entweder möglich durch eine erhöhte Insulin-Freisetzung, oder durch einen ver-

minderten Abbau des Insulins, wofür mit Sicherheit die Leber verantwortlich wäre. Eine vermehrte Insulinausschüttung auf Grund einer Inselzellhypertrophie, wie das bei langdauernder Östrogentherapie vorkommen kann (10, 11), darf jedoch aus tierexperimentellen Ergebnissen (10, 12, 14, 15) für die Androgenbehandlung ausgeschlossen werden. Dagegen wäre es möglich, dass Dianabol die Fähigkeit der Leber, Insulin hormonell inaktiv zu machen, vermindert. Dies konnte jedoch mit den bisherigen Bestimmungsmethoden nicht geklärt werden (33).

Der Nutzen, den man demnach von einer zusätzlichen Diabetes-Behandlung mit Dianabol erwarten kann, ist von unterschiedlichem Wert. Die Senkung eines beständig erhöhten Nüchternblutzuckers ist selbstverständlich günstig, jedoch stehen zu diesem Zwecke auch andere Substanzen zur Verfügung, deren Einfluss auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel weniger unklar und deren Anwendung mit geringeren Risiken verbunden ist. Wenn das Dianabol tatsächlich - wie beschrieben - eine verschlechterte Glucosetoleranz zur Folge hat, so bedeutet das für den Diabetiker, dass sich Diätfehler in Form von zu rasch resorbierbaren Kohlenhydraten in verstärktem Masse auswirken. Gerade dieser Gesichtspunkt dürfte aber von grosser praktischer Bedeutung sein. Die - wenn auch sehr fragliche geringere Insulinempfindlichkeit, die unter Dianabol gelegentlich beobachtet wurde (31), könnte den Vorteil haben, dass die unangenehmen und schädlichen hypoglykämischen Zustände, in die insulinspritzende Diabetiker oft geraten, eher vermieden werden können. Ein solcher Fall wurde auch tatsächlich schon beobachtet (31).

Abgesehen von der direkten Beeinflussung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels haben die Anabolika für die Diabetesbehandlung deshalb eine Bedeutung, weil sich der diabeti-

sche Organismus in einer katabolen Stoffwechsellaage befindet, d.h. er baut mehr Eiweiss ab als ihm in der Nahrung zugeführt wird. Störungen im Eiweiss-Stoffwechsel lassen sich schon im prädiabetischen Stadium nachweisen, und ein schlecht eingestellter Diabetiker kann pro Tag trotz eiweissfreien Urins 8-10 Gramm - vorwiegend essentielle - Aminosäuren verlieren (27, 41). Hier wirken Anabolika auf jeden Fall günstig, sei es, dass sie - wie Miting annimmt - durch ihren antikatabolen Effekt den Eiweissabbau direkt hemmen (41), sei es, dass sie durch Beschleunigung und Intensivierung des Eiweissaufbaus die katabolen Vorgänge kompensieren (42). In zahlreichen Fällen (41, 43, 27, 26) wurde unter Anabolika-Behandlung ein günstiger Verlauf der diabetischen Angiopathie, besonders der Retinopathie und der Nephropathie, beobachtet. Unter Umständen wird sogar eine Verhütung des diabetischen Gefässleidens erwartet (43).

Trotz dieser erfreulichen Ergebnisse dürfen aber die negativen Seiten und Gefahren, die jede Anabolika-Behandlung mit sich bringt nicht übersehen werden.

Zwar ist die virilisierende Wirkung des Testosterons in seinen synthetischen Derivaten weitgehend herabgesetzt. Dianabol gilt als das am stärksten wirksame anabole Steroid - es ist zehnfach so wirksam wie Methyltestosteron - (44), so dass auch mit kleineren Dosen ein deutlicher anaboler Effekt zu erzielen ist. Bei Kindern konnte jedoch mit so geringen Dosen wie 5mg/die bereits eine virilisierende Wirkung des Dianabols beobachtet werden; die Dosierung von 10mg/die führte bei Frauen häufig zum Auftreten von Akne (44). Durch ihren gestagenen Effekt können die Testosteron-Derivate auch in den Menstruationszyklus eingreifen und - wenn auch in seltenen Fällen - zu Amenorrhoe führen (45).

Von noch grösserer Bedeutung ist die Tatsache, dass

Testosteronderivate mit einer  $17\alpha$  -Alkyl-Gruppe in der Lage sind, die Werte einiger Lebertests zu verändern. In einer Untersuchungsreihe stellen Wynn und Mitarbeiter (46) mit zum Teil hohen Dosen von Dianabol zwar keine subjektiven Beschwerden bei den Patienten fest. Auch blieben eine Reihe von Laboruntersuchungen praktisch unverändert (Serum-Bilirubinspiegel, alkalische Phosphatase, Thymol-Flockungs-Test, Plasma-Protein-Spiegel, Relation von Albuminen zu Globulinen, Serum-Elektrophorese, Harn-Bilirubin und -Urobilinogen). Doch zeigte sich in 70% der Fälle eine vorübergehende Steigerung der Bromthalein-Retention, die aber wieder zurückging, unabhängig davon, ob das Dianabol weiter eingenommen oder abgesetzt wurde. Zur Erklärung dieser Tatsache wird von Carbone et al. (47) eine Stoffwechselblockierung bei der Galleausscheidung angenommen. Clodi und Schnack (48) beschreiben unter Anabolika-Einfluss Veränderungen der Gallenkapillaren und wollen darauf die Sekretionshemmung zurückführen. Daneben wurde auch relativ häufig eine Erhöhung der SGOT aufgefunden, vorwiegend bei Patienten, welche das Anabolikum in hoher Dosierung (50 mg/die und mehr) einnahmen. Doch normalisierten sich die Werte in allen Fällen nach Absetzen des Anabolikums und teilweise auch, wenn die Anabolikum-Medikation fortgesetzt wurde. Ausserdem waren die Werte nie so hoch, wie sie bei einer wirklichen Leberzellschädigung sind. Deshalb halten es die Autoren (46) nicht für nötig, allzu grosses Gewicht auf diese Veränderungen zu legen.

Das Auftreten eines cholostatischen Ikterus nach Gaben von  $17\alpha$  -alkylierten Steroiden wurde zwar gelegentlich beobachtet (49), doch ist das Vorkommen verglichen mit der häufigen Verwendung dieser Medikamente so selten, dass es nicht den Verzicht auf ein Medikament

notwendig macht, das sich inwäder Hinsicht bewährt hat.

## 2. Besprechung der eigenen Ergebnisse

Bei der Gegenüberstellung der Blut- und Harnzuckerwerte von 64 Diabetikern vor, während und nach der Einnahme von  $\Delta^1$ -17- $\alpha$ -Methyltestosteron ergibt sich, dass die arithmetischen Mittelwerte sämtlicher Untersuchungen zu der jeweiligen Zeitperiode so nahe beieinander liegen, dass man sie praktisch als übereinstimmend bezeichnen kann. Anders ausgedrückt bedeutet das: bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten konnte unter den in Kapitel II beschriebenen Umständen mit Dianabol keine Senkung der Blutzuckerwerte und der Harnzuckerausscheidung festgestellt werden. (Die Ergebnisse bezüglich der Acetonurie sollen an späterer Stelle noch diskutiert werden.)

Selbstverständlich ist die Aussagekraft dieser Daten von einer Reihe von Unsicherheitsfaktoren belastet. An erster Stelle steht die Frage, ob die ambulanten Patienten die ihnen mitgegebenen Tabletten auch wirklich in der angegebenen Form eingenommen haben. Dieser Zweifel kann weitgehend - wenn auch nicht ganz - ausgeschlossen werden, da die Patienten nach Absetzen des Medikamentes danach befragt wurden, und, wenn sie das Anabolikum nicht regelmässig eingenommen hatten, für die Auswertung nicht herangezogen wurden. So kommt es, dass sich bei der Auswertung die Zahl der Patienten von 87 auf 64 reduziert hat.

Bei etwa  $\frac{3}{4}$  der für die Auswertung berücksichtigten Patienten wurde während der Beobachtungszeit die Dosierung des Insulins oder der oralen Antidiabetica ein- oder mehrmals geändert, so dass man sagen könnte, dass

während der einzelnen Beobachtungsphasen nicht die gleichen Bedingungen geherrscht haben. Das mag zwar für den einzelnen Patienten gelten, aber für die Gesamtheit der Patienten gleichen sich die Verhältnisse aus; sie werden überschaubar, so dass man aus dem Ergebnis - insbesondere im Vergleich mit der Patientengruppe, bei der während der ganzen Zeit die Therapie unverändert war, - aussagekräftige Schlüsse ziehen kann. Dass bei so vielen Patienten leichte Umstellungen in der Therapie vorgenommen wurden, liegt in erster Linie daran, dass es sich bei der Prüfung durchschnittlich um eine Zeitspanne von anderthalb Jahren handelte, in welcher zur Erzielung einer optimalen Einstellung öfters derartige Änderungen nötig werden. Zudem erhielten die Patienten das Anabolikum häufig dann, wenn auf Grund ihrer Stoffwechsellage eine zusätzliche Medikation erwünscht war. Da aber die vom Dianabol erwartete Senkung der Blut- und Harnzuckerwerte offensichtlich nicht eintrat, wurde eine Erhöhung der Insulin- bzw. Sulfonylharnstoff- oder Biguaniddosis notwendig. Wenn also gerade in dieser Periode mehr Insulin oder orale Antidiabetika verabreicht wurden, so liegt das an den eben beschriebenen Umständen und nicht etwa daran, dass das Dianabol eine Verschlechterung der Stoffwechsellage herbeiführen würde, die durch vermehrte Insulin- bzw. Tablettenzufuhr ausgeglichen wurde. Zu letzterer Auffassung könnte man auch gelangen, wenn man die - allerdings geringgradige - Verschlechterung des Blutzuckers in der Anabolikumphase verglichen mit der Vorperiode bei der Patientengruppe betrachtet, die während der ganzen Beobachtungszeit in gleicher Weise therapiert wurde. Vollkommen widerlegt wird diese Vorstellung durch die Tatsache, dass sich der Blutzucker in der Nachperiode wiederum in gleichem Masse verschlechtert hat. Diese

stufenweise Verschlechterung kann demnach entweder als Zufallsergebnis angesehen werden - da sie einerseits nicht signifikant ist, andererseits sich nicht ganz deckt mit den entsprechenden Harnzuckerwerten - oder sie ist Ausdruck der allgemeinen Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellaage im Verlauf von anderthalb Jahren.

Gerade weil in der im ersten Teil dieses Kapitels diskutierten Literatur über so unterschiedliche Erfolge mit Anabolika bei Diabetes mellitus berichtet wird, lag die Vermutung nahe, dass Dianabol nur bei einer bestimmten Gruppe von Diabetikern den Stoffwechsel günstig beeinflussen könnte. Insbesondere der zitierte Versuch mit der Tolbutamid-Belastung (33) liess daran denken, dass die Diabetesform, die sich mit Tabletten behandeln lässt, auf Dianabol gut ansprechen könnte. Deshalb wurden die Patienten auch nach ihrer Therapie in verschiedene Gruppen zusammengefasst. Doch auch bei dieser Gegenüberstellung zeichnet sich keine der Gruppen durch ein besseres Ansprechen auf Dianabol aus.

Bei der vorliegenden Arbeit lag die gewählte Dosierung an der unteren Grenze der Dosierung der zitierten Untersuchungsreihen (17, 31, 33). Dort erhielten die Patienten 0,11 - 2,37 mg Dianabol pro kg Körpergewicht pro Tag. Bei Verabreichung von 10 mg Dianabol pro Tag ergibt sich hier eine Dosierung von 0,11 - 0,20 mg/kg Körpergewicht. In den genannten Arbeiten zeigte sich zwar der Dianaboleffekt unabhängig davon, ob die Dosierung über oder unter 0,6 mg/kg/die lag. Dennoch besteht die Möglichkeit, dass bei der hier gewählten Dosierung die Besserung der Stoffwechsellaage so gering ist, dass sie unter den beschriebenen Umständen nicht zur Geltung kommt. Trotzdem wäre es nicht angebracht gewesen, die empfohlene Dosierung zu erhöhen. Denn 10 mg/die Dianabol

ist die Dosierung, bei der in der Literatur einerseits eine gute anabole Wirkung beobachtet wurde, bei der sich aber noch keine bedenklichen Nebenerscheinungen einstellten (28). Es ist einleuchtend, dass gerade bei ambulanten Patienten auf diesen Gesichtspunkt besonderer Wert gelegt werden muss. Zudem sollten die Patienten das Anabolikum über eine längere Zeit einnehmen, womit bei einer höheren Tagesdosis die erreichte Gesamtdosis in einer Höhe läge, die in ihrem Risiko in keinem Verhältnis stand zum möglichen Nutzeffekt.

Dass diese Überlegung keine übertriebene Vorsichtsmassnahme war, beweist die Tatsache, dass es trotz der relativ niedrigen Dosierung bei einigen Patienten zu Nebenwirkungen kam, die teilweise ein Absetzen des Medikamentes notwendig machten. Bei den angegebenen Erscheinungen handelte es sich teils um unspezifische, teils um spezifische Nebenerscheinungen. Unter ersterer wurde in zwei Fällen Unruhe und Gereiztheit, darunter einmal auch Stechen in der linken Thoraxhälfte, in zwei Fällen Magenschmerzen und in einem Fall Übelkeit angegeben. Eine Patientin entwickelte ein allergisches Exanthem im Gesicht. Bei diesen unspezifischen Beschwerden konnte der unmittelbare Zusammenhang mit der Anabolikum-Medikation nicht sicher bewiesen bzw. in einigen Fällen sogar sicher ausgeschlossen werden, da die betreffenden Patienten die Tabletten zu einem anderen Zeitpunkt beschwerdefrei vertragen haben.

Neben diesen vagen Beschwerden, die bei den betreffenden Patienten zum Teil nur Ausdruck der Antipathie gegen ein weiteres Medikament waren, zeigten sich jedoch auch Nebenerscheinungen, denen man mehr Gewicht beimessen muss. Bei einer 31jährigen Patientin stellte sich nach etwa viermonatiger Einnahme der anabolen Substanz eine sekundäre Amenorrhoe ein, die die Patientin dazu

veranlasste, sich einer gynäkologischen Untersuchung zu unterziehen. Nach Absetzen des Anabolikums stellte sich jedoch der normale Zyklus rasch wieder ein. Es mag Zufall sein, dass bei insgesamt nur neun Frauen unter 50 Jahren, die das Anabolikum erhielten, ein solcher Fall auftrat.

Bei einem 60jährigen Patienten, der schon über fünf Jahre an einer klinisch gesicherten Lebercirrhose leidet, entstand unter Dianabol-Einnahme innerhalb von zwei Monaten eine ziemlich schmerzhaftige Schwellung im Bereiche der Mamillen, die sich nach Absetzen des Medikamentes innerhalb von vier Wochen wieder völlig zurückgebildet hat. Dass Testosteronderivate eine Gynäkomastie verursachen, ist an und für sich sehr selten (50) und dürfte im Falle dieses Patienten darauf zurückzuführen sein, dass die chronisch geschädigte Leber zu Abbau und Elimination des Methandrostenolons in richtiger Form nicht fähig war, so dass aussergewöhnliche Um- und Abbauprodukte sich anhäuften, welche eine Stimulation der Milchdrüsen bewirkten. Eine Steigerung der Sexualfunktionen, die ein 37jähriger Patient unter Dianabolbehandlung angab, ist zwar in dem betreffenden Fall eher positiv zu werten, da der Patient vorher über Potenzstörungen klagte. Doch zeigt diese Beobachtung erneut, dass die androgene Wirksamkeit des Methandrostenolons nur weitgehend zurückgedrängt, jedoch nicht ausgeschaltet ist.

Den Literaturangaben zufolge (24, 33) konnte am ehesten eine günstige Beeinflussung der Stoffwechsellage beim Altersdiabetes erwartet werden. Doch neigen die Patienten dieses Diabetes-Typs häufig zu Adipositas und müssen deshalb eine kalorienknappe Diät einhalten. Es ist somit problematisch, gerade diesen Patienten ein Medikament zu geben, welches den Appetit anregt. Man

kann nun anführen, dass eine Appetitssteigerung noch keine Gewichtszunahme verursacht; aber abgesehen davon, dass es widerspruchsvoll ist, einem Patienten nur eine kalorienknappe Diät zuzugestehen und ihm dazu ein appetitanregendes Mittel zu geben, ist auch die Befürchtung gross, dass die Patienten dadurch zu Diätfehlern - quantitativ und qualitativ - verleitet werden. Bei der Befragung gaben etwa 10% der Patienten derartig zustandegekommene Diätfehler zu. Man darf mit gutem Grund annehmen, dass es in Wirklichkeit noch mehr Patienten waren.

So erfreulich es ist, dass rund 20% der Patienten während - und zum Teil auch noch nach - der Anabolikum-Behandlung eine Kräftigung verspürten, für die Einhaltung der Diätvorschriften kann sich das gesteigerte Wohlbefinden eventuell ungünstig auswirken. Denn je 'gesünder' sich der Diabetiker fühlt, desto weniger streng wird er sehr oft seine Diät einhalten. Bezeichnenderweise sind es teilweise dieselben Patienten, die einerseits eine Kräftigung durch das Dianabol empfanden, andererseits aber durch die gleichzeitige Appetitsteigerung zu Diätfehlern veranlasst wurden. Sicher liegt hierin auch ein Grund für das Versagen des Dianabol in Bezug auf eine Besserung der diabetischen Stoffwechselsituation. Allerdings wäre es falsch, diesen Gesichtspunkt zu sehr hervorzuheben, da er nur für einen Teil der Patienten zutrifft, denn nur ein Drittel der Patienten gab eine Appetitsteigerung an. Objektiv war bei etwa 20% der Patienten eine bleibende Gewichtszunahme - also auch noch nach Absetzen des Anabolikum - zu verzeichnen. Bei ebenso vielen Patienten nahm aber das Körpergewicht in der entsprechenden Zeit ab. Damit ist ein Zusammenhang der Gewichtsveränderungen mit der Anabolikum-Einnahme sehr in Frage gestellt. Auffallend war, dass bei der Hälfte

aller Patienten anfangs unter der Anabolikum-Therapie eine Gewichtszunahme auftrat. Sie ist wahrscheinlich nicht nur Ausdruck eines vermehrten Fettansatzes im Winter, sondern ist sicherlich auch bedingt durch eine vorübergehende leichte Wasserretention.

Von insgesamt 17 Patienten, die eine Neigung zu hypoglykämischen Schockzuständen angaben, stellten zwei fest, dass sie während der Anabolikum-Therapie kaum in solche Zustände gerieten, bzw. sie bemerkten ihr Herankommen rechtzeitig genug, so dass sie den Ausbruch des Schocks durch entsprechende Gegenmassnahmen verhindern konnten. Bei einem der Patienten, der sonst unter einem sehr plötzlichen Einsetzen der hypoglykämischen Schockzustände litt, war die mildernde Wirkung des Anabolikums so ausgeprägt, dass es nur für ganz kurze Zeit abgesetzt und in diesem Fall auf eine längere Nachbeobachtungsphase verzichtet wurde. Dagegen nahm eine Patientin das Anabolikum von sich aus nach drei Wochen nicht mehr ein, weil bei ihr in dieser Zeit Unterzuckererscheinungen auftraten.

Wenn es jedoch nicht gerechtfertigt erscheint, dem Dianabol generell eine die Hypoglykämie verhindernde oder mildernde Wirkung zuzusprechen, so liegt der Grund dafür weniger in dieser Beobachtung, - die sich ja nur auf eine sehr kurze Zeit erstreckt und die man deshalb auch als Zufallsergebnis werten könnte -, als vielmehr in der Tatsache, dass alle anderen Patienten durch das Anabolikum keine Beeinflussung bezüglich Häufigkeit und Heftigkeit ihrer hypoglykämischen Schockzustände bemerkten.

Von Bedeutung ist schliesslich noch, dass die Häufigkeit der Acetonurie von der Vorperiode (10,4%) über die Anabolikum-Periode (8,4%) zur Nachperiode (6%) jeweils abgenommen hat. Eine alleinige Gegenüberstellung

von Vorperiode und Anabolikum-Periode spräche dafür, dass das Dianabol auf die Acetonurie eine hemmende Wirkung ausübt. Dieser Schluss wäre bestätigt worden, wenn nach Absetzen des Anabolikums die Acetonausscheidung wieder so häufig geworden wäre wie vor der Einnahme des Medikamentes. Da aber in Wirklichkeit die Acetonausscheidung während der Nachperiode sich noch einmal verringerte - sogar in einem noch etwas grösseren Ausmass - sollte man logischerweise daraus folgern, dass der hier beobachtete Rückgang der Acetonurie nichts mit der Anabolikum-Behandlung zu tun hat und zufälliger Natur ist. Man kann hier allerdings eine Parallele sehen zu den Untersuchungen an alloxandiabetischen Ratten (8, 9). Bei den Tieren hatte nur eine Vorbehandlung mit Durabolin die Entstehung von Ketonkörpern im Blut hemmen können, wogegen die bereits bestehende Ketonämie durch Durabolin nicht mehr beeinflusst werden konnte. Entsprechend ist daran zu denken, dass Dianabol in der vorliegenden Arbeit eine Acetonurie, die gegen Ende der Prüfphase oder in der Nachphase aufgetreten wäre, verhindern konnte, dass also das weitere Absinken der Acetonurie nach Absetzen des Anabolikum auf dessen Nachwirkung beruht.

## V. Zusammenfassung

Zahlreiche Untersuchungen klinischer und experimenteller Art befassen sich mit dem Einfluss anaboler Steroide auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel. Die Ergebnisse sind - auch in Bezug auf eine günstige Beeinflussung der diabetischen Stoffwechsel-Lage - sehr widerspruchsvoll. In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich unter dem Einfluss von Testosteron und seinen Derivaten der Nüchternblutzucker teils erniedrigt, teils erhöht, wofür möglicherweise Species-Unterschiede verantwortlich sind.

Bei Diabetikern sah man des öfteren eine Stabilisierung der Stoffwechsel-Lage unter dem Einfluss anaboler Steroide. Doch war eine Reihe von Untersuchungen nicht imstande, den Einfluss der Anabolika auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel zu klären.

$\Delta^1$ -17 $\alpha$ -Methyltestosteron senkte den Nüchternblutzucker, hemmte die Hyperglykämie nach Glucagon-Injektion, jedoch nicht nach Adrenalin-Injektion, verringerte die Insulinempfindlichkeit und liess unter Tolbutamid-Belastung den Plasma-Insulin-Spiegel höher ansteigen. Besonders unverständlich ist die gleichzeitig beschriebene Verschlechterung der Glucosetoleranz.

In der vorliegenden Arbeit wurde an 64 zuckerkranken Patienten im Alter zwischen 21 und 83 Jahren der Einfluss von  $\Delta^1$ -17 $\alpha$ -Methyltestosteron ("Dianabol") auf den diabetischen Stoffwechsel geprüft. Die Patienten erhielten das Anabolikum in einer Dosierung von 10 mg/die über durchschnittlich 5-6 Monate.

Während dieser Zeit wurden bei ihnen regelmässig die Höhe des Blutzuckers und die Ausscheidung von Zucker und Aceton im Harn untersucht. Dem Ergebnis dieser Unter-

suchungen wurden die Ergebnisse von entsprechenden Untersuchungen vor und nach der Einnahme des Anabolikum gegenübergestellt. Dabei ergab sich, dass die Blut- und Harnzuckerwerte während der drei Phasen annähernd gleich blieben, wogegen die Häufigkeit der Acetonurie geringfügig, aber kontinuierlich abnahm.

Das fehlende Ansprechen auf Dianabol zeigte sich bei allen Diabetikern, gleichgültig, ob die Patienten mit Diät allein oder zusätzlich mit Insulin oder Tabletten oder Insulin und Tabletten behandelt wurden.

Eine verminderte Neigung zu Unterzucker-Erscheinungen blieb auf zwei Patienten beschränkt, so dass man dem Dianabol eine solche Wirkung nicht generell zusprechen kann.

### Literaturverzeichnis

- (1) Kochakian C.D. and Murlin J.R.: Effect of male hormone on protein and energy metabolism of castrate dogs.  
J. Nutrition 10:437, 1935.
- (2) zitiert nach (7).
- (3) Kochakian C.D. and Costa G.: The effect of testosterone propionate on the protein and carbohydrate metabolism in the depancreatized dog.  
Endocrinology 65:298, 1959.
- (4) Pellegrini G.: The action of testosterone propionate on carbohydrate metabolism in experimental diabetes mellitus Boll. Soc. ital. biol. sper. 18:174, 1943.
- (5) Pellegrini G.: Immediate changes in hyperglycaemia produced by testosterone propionate in experimental diabetes mellitus.  
Boll.Soc. ital. biol. sper. 18:176, 1943.
- (6) Wright P.M. and Kochakian C.D.: Study of testosterone propionate in experimental diabetes.  
Am.J. Physiol. 173:217, 1953.
- (7) Sirek O.V. and Best C.H.: The protein anabolic effect of testosterone propionate and its relationship to insulin.  
Endocrinology 52:390, 1953.
- (8) Rudas B. und Weissel W.: Wirkung von Durabolin auf den Alloxan-Diabetes der Ratte.  
Wien. klin.Wochenschr. 75:50, 1963.

- (9) Rudas B. und Weissel W.: Frühketonämie bei Alloxan-Diabetes, zugleich ein Beitrag zur Durabolinwirkung. Wien. klin.Wochenschr. 75:846, 1963.
- (10) Foglia V.G., Schuster N., and Rodriguez R.R.: Sex and Diabetes. Endocrinology 41:428, 1947.
- (11) Rodriguez R.: Prevention of diabetes on forcefed rats under prolonged diethylstilbestrol administration. Proc.Soc.Exper.Biol.& Med. 73:317, 1950.
- (12) Houssey B.A.: Action of sex hormones on experimental diabetes. Brit.Med. Journal 11:505, 1951.
- (13) Ingle D.J.: Diabetogenic action of stilbestrol in forcefed normal and partially depancreatized rats. Endocrinology 29:838, 1941.
- (14) Lewis J.T., Foglia V.G. and Rodriguez R.R.: The effect of steroids on the incidence of diabetes in rats after subtotal pancreatectomy. Endocrinology 46:111, 1950.
- (15) Dolin G., Joseph S., and Gaunt R.: Effect of steroid and pituitary hormones on experimental diabetes mellitus of ferrets. Endocrinology 28:840, 1941.
- (16) Fischera G.: The action of male sex hormone on carbohydrate metabolism. Arch.ital.med.sper. 4:133, 1939.
- (17) Landon J., Wynn V., Cooke J.N.C., and Kennedy A.: Effect of anabolic steroid methandienon on carbohydrate metabolism in man. Part I Metabolism 11:501, 1962.

- (18) Pellegrini G.: L'azione antidiabetica degli ormoni sessuali maschilini nel quadro della fisio-patologia del diabete.  
Minerva med. 2:1, 1947.
- (19) Gastaldi F.: Studi Sassaresi 25:601, 1947.
- (20) Taalat M., Habib Y.A., and Habib M.: The effect of testosterone on the carbohydrate metabolism of normal subjects.  
Arch.Int.Pharmacodyn. 111:215, 1957.
- (21) Veil W.H. and Lippross O.: "Nonspecific" effects of male sex hormones.  
Klin.Wochenschr. 19:655, 1938.
- (22) Pellegrini G.: Studi Sassaresi 19:223, 1941.
- (23) Kinsell L.W., Morgan S., and Michaels G.D.: Evaluation of the effect of testosterone propionate upon ketone, carbohydrate and protein metabolism in diabetes mellitus complicated by thyreotoxicosis.  
J.Clin.Invest. 30:1486, 1951.
- (24) Thaddea S. and Hampe H.: The effect of the sex hormones on metabolism in diabetes of late onset.  
Klin.med.(g) 137:760, 1940.
- (25) Weissel W.: Anaboles Hormon bei malignem oder kompliziertem Diabetes mellitus.  
Wien.Klin.Wochenschr. 74:234, 1962.
- (26) Dardenne M.: Therapeutische Anwendungen anaboler Steroide in der Ophthalmologie.  
Acta Endrocrin.Supp.63 39:143, 1962.
- (27) Miting D.: Die Therapie der diabetischen Nephrophatien.  
Therapiewoche 13:58, 1963.

- (28) Schwarting G.: Untersuchungen mit einem neuen anabolen Steroid.  
Helvet.med Acta 27:541, 1960.
- (29) Weisenfeld Sh.: Effect of 17-ethyl-19nortestosterone on hyperglycemic action of glucagon in humans.  
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 97:764, 1958.
- (30) Weisenfeld Sh., Goldner M.G.: The effect of various steroids on the hyperglycemic action of glucagon.  
J.Clin.Endocrinol.Metabolism 20:700, 1960.
- (31) Landon J., Wynn V., Houghton B.J. and Cooke J.N.C.: Effect on anabolic steroid, methendienon, on carbohydrate metabolism in man. Part II Effect of methandienon on response to glucagon, adrenalin, and Insulin in the fasted subject.  
Metabolism 11:513, 1962.
- (32) Hazelwood R.L. and O'Brien K.D.: Modification of glucagon induced hyperglycemia in rats by 17-ethyl-19nortestosteron.  
Proc.Soc.Exper.Biol.& Med. 106:851, 1961.
- (33) Landon J., Wynn V. Samols E.: The effect of anabolic steroids on blood sugar and plasma insulin levels in man.  
Metabolism 12, 10:924, 1963.
- (34) Lewis L.A. and McCullagh E.P.: Carbohydrate metabolism of animals treated with methyl testosterone- and testosterone propionate.  
J.Clin.Endocrinol. 2:502, 1942.
- (35) --: Carbohydrate metabolism of patients treated with methyltestosterone.  
J.Clin.Endocrinol. 2:507, 1942.

- (36) Glorioso R.: Veränderungen der Himsworth'schen Probe, der Blutzuckerkurve nach Adrenalin und der fettlöslichen Phosphatide des Serums bei kreislaufdekompensierten mit 4-Chlortestosteron behandelten Patienten.  
Gazzetta Medica Siciliana 3, 1958.
- (37) Miescher und Tschopp, 1938, zitiert nach (38).
- (38) Wynn V., Landon J., Kawerau E.: Studies during methandienone therapy.  
Lancet 1:69, 1961.
- (39) Salter J.M., Davison J.W.F., Best C.H.: Diabetes 1957 248 zitiert nach (29).
- (40) Karlson P.: Lehrbuch der Biochemie.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962, S.304.
- (41) Miting D.: Die Wirkung einer Langzeitbehandlung mit einer anabolen Substanz (Nandrolondecanoat) auf Proteinsynthese und -abbau sowie Ausscheidungs- und Entgiftungsfunktion der Leber bei chronischen Leberkrankheiten und Diabetes mellitus.  
Klin.Wochenschr. 42:843, 1964.
- (42) Torizuka K., Hamamoto K., Koshiyama K., Iwai K., Takayama H. and Niyake T.: The effect of anabolic steroids upon protein metabolism studied by the isotope method.  
Metabolism 12:11, 1963.
- (43) Houtsmuller A.J.: The therapeutic applications of anabolic steroids in ophthalmology.  
Biochemical Results, Acta Endocrin.Supp.63, 39:154, 1962.

- (44) Liddle G.W. and Burke H.A.: Anabolic steroids in clinical medicine.  
Helvet.med.Acta; Series A 27:504, 1960.
- (45) Wynn V., Landon J.: A study of androgenic and some related effects of methandienon.  
Brit.Med.Journal Ap.-June: 998,1 1961 Vol.I.
- (46) Wynn V., Landon J., Kawerau E.: Studies of hepatic fuction during methandienon therapy.  
Lancet 11:69, 1961.
- (47) Carbone et al. (1959) zitiert nach (46).
- (48) Clodi P.H. und Schnack H.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den sekretionshemmenden Einfluss anabol wirkender Steroide auf die Bromsulphtaleinausscheidung der Leber.  
Wien. Zeitschrift für innere Medizin 43:50, 1962.
- (49) Sherlock Sh.: Krankheiten der Leber und der Gallenwege.  
3.Auflage, Lehmanns Verlag München 1965, S.365.
- (50) Kuemmerle H.P., Senn A., Rentchnik, Goosens N.: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960, S.589.

Meinem Doktor-Vater Herrn Priv.-Doz.Dr.

H. M e h n e r t schulde ich besonderen Dank für die Überlassung des Themas, die Einführung in den Problemkreis der Arbeit und die Anleitung zur Durchführung.

Mein Dank gilt ferner Herrn Professor Dr.

W. S e i t z für die Möglichkeit, in seiner Klinik zu arbeiten.

Schliesslich möchte ich auch noch allen Ärzten der Diabetiker-Ambulanz danken, die mir bei der Auswahl und Betreuung der Patienten behilflich waren.

## Lebenslauf

Am 10. August 1942 wurde ich in München als Tochter des Schriftleiters Max Händel und dessen Ehefrau, der Zahnärztin Dr. Käthe Forstmeier, geb. Rauschmaier, verw. Händel geboren. Mein Vater fiel am 2. September 1943.

Von 1948-1952 besuchte ich die Volksschule, im Juli 1961 erhielt ich nach neunjährigem Besuch das Reifezeugnis des Elsa-Brandström-Realgymnasiums.

Im Wintersemester 1961/62 begann ich an der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München das Medizinstudium und legte dort nach dem Sommersemester 1962 das Vorphysikum, nach dem Wintersemester 1963/64 das Physikum ab, nach dem Wintersemester 1966/67 das medizinische Staatsexamen.





